

Bâle, le 23 septembre 2009

Roche annonce que deux études de phase précoce ont donné des résultats prometteurs pour les patients souffrant de mélanome malin

Nouvelles données, provenant d'une étude de phase II sur Avastin et d'une étude d'extension de phase I sur un inhibiteur hautement sélectif du gène BRAF

- Les résultats de l'étude de phase II BEAM sur l'administration d'Avastin associé à une chimiothérapie lors de mélanome malin démontrent qu'Avastin pourrait être en mesure de prolonger la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) chez les patients souffrant de cette maladie mortelle.
- Une réduction de 22% du risque de progression de la maladie - la PFS étant le critère d'évaluation primaire - a été enregistrée chez les patients ayant reçu Avastin au cours de cette étude de phase II. La survie globale médiane - l'OS étant l'un des critères d'évaluation secondaires - a été prolongée de trois mois, ce qui représente une réduction de 21% du risque de décès. Ces données sont encourageantes et justifient d'autres investigations.
- Au cours d'une étude d'extension de phase I chez des patients déjà traités pour mélanome et porteurs de la mutation du gène BRAF, la tumeur a rétréci chez 70% des malades traités par le PLX4032, inhibiteur sélectif du BRAF.
- Les résultats des deux études ont été présentés aujourd'hui dans le cadre du congrès conjoint ECCO 15¹ - ESMO 34².
- Le mélanome malin est un cancer très agressif, incurable et rapidement fatal dès qu'il commence à disséminer dans l'organisme. Les options thérapeutiques disponibles sont peu nombreuses, si bien que ces nouveaux développements sont porteurs d'espoir.

Le Dr Steven O'Day, chef de recherche et directeur du programme sur le mélanome, The Angeles Clinic and Research Institute, Californie, Etats-Unis, a déclaré: "Les résultats de l'étude BEAM sont vraiment encourageants et justifient que l'on poursuive sur cette voie. Les traitements permettant de combattre le mélanome malin étant très limités - n'oublions pas que moins de 5% des malades vivent au-delà de cinq ans -, je suis particulièrement heureux que des éléments probants montrent qu'une amélioration du résultat thérapeutique pourrait bientôt être possible face à cette terrible maladie."

Dans l'étude de phase II BEAM menée chez 214 patients avec mélanome malin avancé non préalablement traité, les patients ont reçu soit Avastin en association avec une chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel), soit une chimiothérapie seule. L'étude avait la survie sans progression (PFS) pour critère d'évaluation primaire et la survie globale (OS), le taux de réponse ainsi que l'innocuité pour critères d'évaluation secondaires. L'étude BEAM a démontré ce qui suit:

- un bénéfice tendanciel a été constaté au niveau de la PFS chez les patients ayant reçu Avastin (médiane: 5,6 mois contre 4,2 mois), avec un hazard ratio (HR) de 0,78, $p=0,14$ [intervalle de confiance (IC) à 95% et extrêmes: 0,56-1,09];
- des résultats encourageants ont également été obtenus en termes de survie globale, la survie médiane atteignant 12,3 mois dans le groupe Avastin contre 9,2 mois dans le groupe témoin, avec un hazard ratio de 0,79 (IC à 95%: 0,55, 1,13), $p = 0,19$;
- l'association Avastin plus chimiothérapie a été bien tolérée chez les patients avec mélanome malin avancé et aucun nouvel élément en matière de sécurité d'emploi n'a été relevé.

Par ailleurs, les résultats d'une étude d'extension de phase I sur le PLX4032 ont confirmé des données antérieures indiquant que ce traitement hautement sélectif entraînait une diminution significative de la taille de la tumeur et retardait sa progression lorsque celle-ci présentait une mutation oncogénique du gène BRAF. Cette mutation est observée dans plus de cinquante pour cent des mélanomes et environ huit pour cent des tumeurs solides. Le PLX4032 est codéveloppé par Roche et son partenaire Plexxikon. Un test diagnostique compagnon pour la détermination de la mutation du gène BRAF est également en cours de codéveloppement.

Dans cette étude d'extension comprenant 31 patients atteints de mélanome métastatique avancé, les patients avec mutation *BRAF*^{V600E}, dont la majorité présentait la maladie au stade le plus avancé (M1c), ont reçu le PLX4032 à raison de 960 mg deux fois par jour. Chez les 27 patients évaluable à ce jour, les résultats ont confirmé les données recueillies antérieurement en matière d'innocuité et d'efficacité dans une étude de titration de phase I:

- bonne tolérance au PLX4032 à la posologie de 960 mg deux par jour, posologie dont il est aujourd'hui confirmé qu'elle correspond à la dose maximale tolérée;
- réponse complète chez 1 patient traité pendant 3 cycles;
- réponses partielles avec régression tumorale* supérieure à 30% chez 18 patients, dont 15 avec réponse de plus de 50%;
- réponses mineures chez 6 patients, avec régression tumorale de 10% à 30%.

La PFS n'est pas indiquée dans l'étude d'extension car il est encore trop tôt. Toutefois, la PFS médiane provisoire rapportée en son temps pour l'étude de titration de phase I est désormais passée à sept mois, les patients continuant le traitement. Les effets indésirables liés au produit ont été en majorité d'intensité légère.

"Trouver des traitements permettant de combattre cette terrible maladie est une vraie priorité; c'est pourquoi nous nous employons à développer de nouveaux médicaments qui fassent réellement la différence", a déclaré William Burns, chef de la division Pharma de Roche. "Nous sommes fortement motivés par les données de l'étude BEAM ainsi que par les résultats obtenus avec le PLX4032; si ces derniers sont corroborés par de nouvelles études, le PLX4032 deviendra disponible avec un test diagnostique compagnon – en cours de codéveloppement - pour la détection de la mutation du gène BRAF."

Le mélanome malin est le plus sévère des cancers de la peau, avec quelque 160 000 cas diagnostiqués chaque année dans le monde. Le mélanome peut être traité s'il est dépisté à temps, mais les médicaments disponibles ne permettent que rarement de guérir la maladie au stade métastatique. De manière générale, la survie sans progression (PFS) médiane chez un patient avec mélanome au stade métastatique est inférieure à 60 jours, et la survie globale médiane inférieure à 12 mois.

A propos de l'étude BEAM (AVF4096g)

BEAM est une étude randomisée de phase II, contrôlée contre placebo, conçue pour évaluer le bénéfice clinique et déterminer l'innocuité d'Avastin administré en complément d'une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel à des patients souffrant de mélanome malin avancé non encore traité. Avastin a été administré à raison de 15 mg/kg toutes les trois semaines. Les patients ont été affectés au hasard, suivant le rapport 2 :1, à l'un des deux groupes suivants:

- carboplatine + paclitaxel + Avastin
- carboplatine + paclitaxel

L'étude BEAM a porté sur 214 patients avec mélanome malin de stades M1a/b et M1c [73% des patients présentaient la maladie au stade le plus avancé (M1c)].

A propos de l'étude d'extension de phase I sur le PLX4032 (RG7204)

Actuellement, 31 patients reconnus positifs au test de mutation du gène *BRAF*^{V600E} ont été enrôlés dans l'étude de cohorte à un bras menée en mode ouvert. Tous les patients ont reçu le PLX4032 à raison de 960 mg

deux fois par jour (BID), les effets antitumoraux étant évalués toutes les huit semaines selon les critères RECIST*.

A propos de Roche

Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, figure parmi les leaders de l'industrie pharmaceutique et diagnostique axée sur la recherche. Numéro un mondial de la biotechnologie, Roche produit des médicaments réellement différenciés pour le traitement du cancer, des maladies virales et inflammatoires ainsi que des maladies du métabolisme et du système nerveux central. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise pionnière dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des outils diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. En 2008, Roche, qui comptait plus de 80 000 employés dans le monde, a consacré à la R&D près de 9 milliards de francs. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 45,6 milliards de francs. Genentech, Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui détient en outre une participation majoritaire au capital de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, consulter le site internet du groupe à l'adresse www.roche.com.

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi.

Informations complémentaires

- A propos du cancer: www.roche.com/cancer.htm
- Vidéo (B-roll) et images disponibles sur www.thenewsmarket.com

Relations avec les médias au niveau du groupe Roche

Téléphone: +41 -61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Daniel Piller (chef du bureau des médias pour le groupe)
- Alexander Klauser
- Martina Rupp
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

* Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (critères d'évaluation de la réponse en présence de tumeurs solides)

¹ European CanCer Organisation

² European Society for Medical Oncology